

**Untersuchungen
über die
thromboembolischen Komplikationen
des gynäkologischen Krankengutes
der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
in den Jahren 1950 bis 1959**

von

Dr. med. dent. Heinz Jungholt
aus Versmold/Westf.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. R. Dyroff)

Untersuchungen über die thromboembolischen Komplikati-
onen des gynäkologischen Krankengutes der Universitäts-
Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1950 bis 1959.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dr.med.dent.
Heinz Jungholt
aus Versmold/^westf.

5005/67

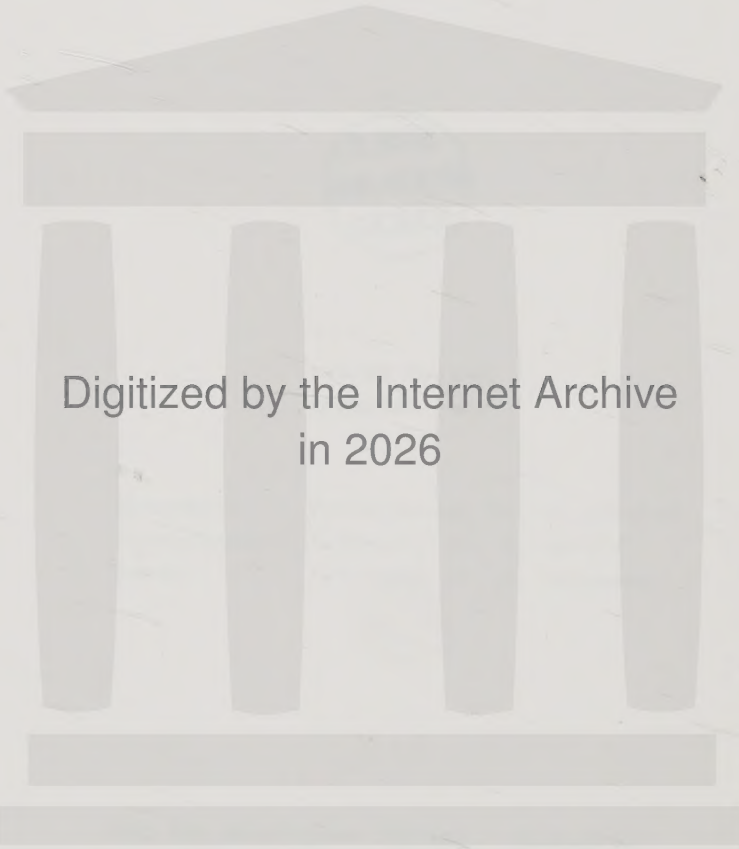
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Referent: Privatdozent Dr. E. Strobel
Correferent: Professor Dr. R. Dyroff
Dekan: Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung : 11.I.1962

Meiner Mutter
zum Gedenken



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Entwicklung der Blutgerinnungsforschung	1
Pathogenese der Thrombose und Embolie	4
Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen	5
Antithrombotika 1. Ordnung	7
Antithrombotika 2. Ordnung	12
Kontrolluntersuchungen der Blutgerinnung	14
<u>Eigene Untersuchungen</u>	17
Häufigkeitsverteilung	18
Altersverteilung	25
Mortalitätsstatistik des gesamten gynäkologischen Krankengutes	27
Emboliemortalität bei den verschiedenen Operationsarten	31
Häufigkeitsverteilung thromboembolischer Komplikationen in Tagen post operationem	34
Prophylaxe und Therapie mit Antikoagulantien	36
Blutungszwischenfälle	42
Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	

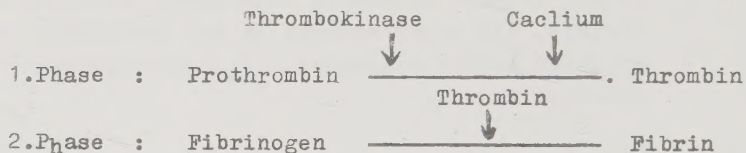
Auf dem Gebiet der Blutgerinnungsforschung wurden in den letzten 20 Jahren bedeutende Fortschritte erzielt, die unter anderem in der Entdeckung einer größeren Anzahl von neuen Gerinnungsfaktoren ihren Ausdruck fanden.

Während man um die Jahrhundertwende, zur Zeit von Alexander S c h m i d t und M o r a w i t z nur 4 Gerinnungsfaktoren kannte, sind heute bereits 13 Plasma- und 11 Thrombozytenfaktoren bekannt. Außerdem wurden neue Erkenntnisse über verschiedene plasmatische Hemmsubstanzen und über das fibrinolytische System gewonnen, die zum Teil als Inhibitoren der gerinnungsfördernden Faktoren den Ablauf der Blutgerinnung komplizieren.

Das noch heute vollgültige Grundgerüst der Blutgerinnungstheorie geht auf M o r a w i t z (1905) zurück, der auf Grund der Ergebnisse von A. S c h m i d t über die Prothrombin-Thrombinaktivierung sowie der Arbeiten besonders von A r t h u s und P a g é s sowie von H a m m e r s t e n sein sogenanntes "klassisches" Blutgerinnungsschema entwickelte.

Danach entsteht aus Prothrombin durch Einwirkung von Thrombokinas e und Calcium aktives Thrombin. Thrombin wirkt dabei als echtes Ferment auf Fibrinogen ein und bewirkt dessen Übergang in festes Fibrin (vergl. Schema).

Klassisches Gerinnungsschema nach M o r a w i t z :



Vergleicht man mit diesem einfachen klassischen Gerinnungsschema die heute bekannten Gerinnungsfaktoren mit der ihnen wahrscheinlich zukommenden Rolle beim Gerinnungsablauf, so sieht man, daß die alte klassische Theorie von M o r a w i t z im wesentlichen immer noch Gültigkeit hat

(J o r p e s , H e i n r i c h u.a.)

Hinzugekommen ist lediglich eine Reihe von Faktoren, die in der Vorphase der Gerinnung zusammenwirken, um die Blutthrombokinasē zu bilden. Die neuentdeckten Faktoren wurden fortlaufend weiternummeriert. Wir sprechen heute von den Faktoren I bis XIII. Sie wurden vorwiegend durch die Analysierung von haemorrhagischen Diathesen entdeckt, bei denen in der Regel nur jeweils einer der 13 Faktoren fehlt oder vermindert ist (F. K o l l e r).

Die Voränge, die zur Aktivierung der Thrombokinasē führen, sind weitaus komplizierter als ursprünglich angenommen wurde. Der wesentliche Bestandteil der modernen Blutgerinnungslehre liegt in der scharfen Trennung zwischen der Gewebs- und Blutthrombokinasē, wobei die Forschung über die Bildung der letztgenannten besonders weit vorgedrungen ist.

Der Ablauf der einzelnen Phasen erfolgt nach heute gültiger Ansicht, derart, daß sämtliche Reaktionen sich fast gleichzeitig abspielen, weil die Entstehung einer geringen Menge des Reaktionsproduktes der vorangehenden Phase bereits den Ablauf der folgenden bewirkt. Nach Q u i c k kann man hier mit Recht von einer Kettenreaktion sprechen (H e i n r i c h).

Der Sinn dieses außerordentlich komplizierten Geschehens wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß das Blut einerseits innerhalb des Gefäßsystems flüssig bleiben, andererseits aber bei Unterbrechung der Kontinuität des Gefäßsystems befähigt sein muß, durch sofortige Gerinnung an dieser Stelle den Defekt zu verschließen, um eine Verblutung zu verhindern.

Die Beschränkung des Gerinnungsvorganges auf den Ort der Verletzung erklärt die vielfachen Sicherungssysteme und die große Labilität der einzelnen Gerinnungsfaktoren (H e i n r i c h) .

Die Physiologie des Blutgerinnungsablaufes ist im einzelnen von jenen Faktoren, die mehr oder weniger alle für die spontane Blutstillung oder aber das Zustandekommen von Thrombosen eine Rolle spielen, im Prinzip nicht zu trennen. Die Blutgerinnung selbst ist sehr wahrscheinlich sowohl für die spontane Blutstillung als auch für die Entstehung von Thrombosen von geringerer Bedeutung als der Thrombozytenapparat oder auch das Gefäßsystem (J ü r g e n s und B e l l e r) .

Im Hinblick auf unsere nachfolgenden Untersuchungen erscheint es notwendig, kurz auf die Pathogenese der thromboembolischen Erkrankungen einzugehen.

In der Pathogenese der Thrombose und Embolie spielt die Blutgerinnung zwar eine wichtige, aber nicht allein ausschlaggebende Rolle (F. K o l - l e r). So ist es seit langem anerkannt, daß vor allem 3 Faktoren an der Entstehung einer Thrombose beteiligt sind.

- 1) Die Gerinnungsvorgänge (V i r c h o w).
- 2) Die Strömungsverhältnisse (A s c h o f f).
- 3) Die Gefäßwand (R i b b e r t).

L u b a r s c h hat alle 3 Faktoren gleichberechtigt nebeneinander gestellt. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß keiner dieser 3 Faktoren allein imstande ist, eine Thrombose auszulösen. So mag ein Faktor in einem Falle mehr in den Vordergrund treten und im anderen nicht so ausschlaggebend sein (D e u t s c h , M a t i s und K n o r r).

Begünstigend für die Entstehung einer arteriellen Thrombose wirkt die Arteriosklerose. Es ist daher die neuerdings von D u g u i d und A s t r u p vertretene Auffassung besonders von Interesse, wonach der Blutgerinnung bei der Entstehung der Arteriosklerose ursächliche Bedeutung zukommt.

Die häufigsten Emboliequellen sind bekanntlich Venenthromben, Vorhofsthromben, Wandthromben der Herzventrikel und Herzklappenthromben (septische Embolie). Seltener entstehen Embolien dadurch, daß Wandthromben der großen Arterien in die Peripherie verschleppt werden (Z o l l i k o f e r).

Berücksichtigung finden müssen auch gewisse prae-disponierenden Gegebenheiten, wie Carcinome, Varikosis, Adipositas und ein mehr oder weniger großes Operationstrauma, die eine wesentliche Thromboemboliegefährdung für die Patienten bedeuten (H a u s e r und T r ö s t e r).

Ebenso kann man medikamentös (z.B. Cortison, ACTH-Therapie) unter Umständen die Thrombose-
neigung erhöhen, (U n g e r) . Daher empfiehlt
es sich auch Eisenmangelanaemien, bei denen
Thrombosen viel häufiger auftreten als bei allen
anderen Anaemien, nicht mit ACTH sondern lediglich
mit Eisenpräparaten therapeutisch anzugehen
(J a s i m s k i) .

Eine gemeinsame, gefährliche Folgeerscheinung ver-
schleppter und bodenständiger Thromben ist die Ent-
stehung von Infarkten. Das Ausmaß ist einerseits
von der Größe des Embolus und andererseits von der
Eigenart des betroffenen Gebietes abhängig. Plötz-
licher Verschuß einer Lungenarterie bedeutet häufig
schlagartigen Tod. Erfolgt die Verlegung eines Ge-
fäßes langsam, so daß noch Blut vorbeiströmen kann,
oder garantieren Anastomosen einen Kollateral-
kreislauf, so können wesentliche Folgen fehlen
(S a c h s) .

Eine Prophylaxe und Therapie thromboembolischer
Komplikationen kann mit allgemeinen physikalischen
Maßnahmen oder mit Hilfe der Antithrombotika durch-
geführt werden. In der Praxis hat sich gezeigt,
daß keine Methode allein, sondern nur die sinnvolle
Kombination der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten
eine weitgehende Sicherheit gegenüber thromboemboli-
schen Komplikationen bietet (H.H. S c h m i d ,
M a t i s , M o r g e r , u.a.).

Als allgemeine Maßnahme sind Bettgymnastik, Massage
und Frühaufstehen anzusehen. Man versucht damit, einer
Verlangsamung der Blutströmung entgegenzuwirken
(Z o l l i k o f e r , F e t z e r , u.a.).
Dem gleichen Zweck dient das Hochlagern der Beine
(Z o l l i k o f e r . H.H. S c h m i d t)
und die medikamentöse Unterstützung von Herz- und
Kreislauffunktion (F e t z e r) .

Mit einem elastischen Kompressionsverband nach F i s c h e r kann unter Umständen die Lösung von Thrombenteilen und damit evtl. eine Embolie verhindert werden (K r ä n z e r , M a t i s , u.a.).

Zuweilen ist auch ein chirurgisches Vorgehen (Venenunterbindung, Gefäßresektion, Thrombektomie und Embolektomie) angezeigt, (M a t i s und K n o r r) .

Wenn man sich die 3 für das thromboembolische Geschehen so wichtigen Faktoren (Gefäßwand, Blutzirkulation und Blutgerinnungstendenz) vergegenwärtigt, so wird man leicht erkennen, daß weder die konservative noch die chirurgische Behandlung ursächlich in diese Vorgänge eingreift. Die aktiven konservativen Maßnahmen (Frühaufstehen usw.) können im akuten Stadium tiefer Beinvenenthrombosen nicht und therapeutische Verbände nur bedingt angewandt werden, so daß der medikamentösen Behandlung mit Antithrombotika heute die größere Bedeutung zukommt (M a t i s und K n o r r , u.a.) .

Antithrombotika nennt man solche Stoffe, die auf Gefäß und Gefäßinhalt so einzuwirken vermögen, daß intravasal entstandene Thromben zum Wachstumsstillstand und eventuell zur Rückbildung gebracht werden, bzw. bei prophylaktischer Anwendung eine Thrombenentstehung erschwert oder unmöglich wird.

Diese Substanzen sind zweckmäßigerweise in Antithrombotika 1. und 2. Ordnung eingeteilt. Erstere beeinflussen direkt oder indirekt die wichtigen Blutfermente und Blutzellelemente.

Als Antithrombotika 1. Ordnung gelten die Antikoagulantien.

Mit ihrer Hilfe ist es grundsätzlich möglich

- 1.) die gerinnungsfördernden Faktoren zu reduzieren
oder
- 2.) die gerinnungshemmenden Faktoren zu vermehren
bzw. zu aktivieren.

Zur ersten Gruppe gehören das Dicumarol mit seinen Analogen, die Indandione und Seltenen Erden, zur zweiten die Heparine und Heparinoide.

Heparine (L i q u e m i n , T h r o m b o p h o b
a d i n j e k t i o n e m u. a.) werden aus Organen gewonnen,
sind also natürliche, körpereigene Produkte.
Heparin wird in den basophilen Granula der Mast-
zellen der Leber gebildet und gespeichert,
(M a t i s und K n o r r) .

Die Wirkung der Heparine auf die Blutgerinnung ist
an im Plasma vorhandene Eiweißkörper (Cofaktoren)
gebunden. Heparin hat folgenden Wirkungsmechanismus:

- 1) Heparin wirkt als Antithrombokinase (M a t i s
und K n o r r , V e r s t r ä t e und V a n -
d e n b r o u k e) .
- 2) In Verbindung mit dem Cofaktor I bildet Heparin
eine Antiprothrombin (M a t i s und K n o r r) .
- 3) Mit dem Cofaktor II verbindet es sich zum
Heparinantithrombin (M a t i s und K n o r r) .
Außerdem kennt man noch die Wirkung von Heparin
auf
- 4) die Retraktion und
- 5) die Fibrinolyse (M a t i s und K n o r r) .

Bei der Behandlung frischer Thrombosen mit Heparin zeigte sich oft eine rasche klinische Besserung. Das ließ vermuten, daß hier eine zusätzliche vasodilatatorische und spasmolytische Wirkung vorhanden sei. Im Tierversuch konnte F r i e d r i c h jedoch zu mindestens keinen direkten gefäßerweiternden Effekt nachweisen. Er läßt dabei die Frage offen, ob ein solcher als Späteeffekt, wie er von M a t i s angegeben wird, auftritt.

Nach intravenösen Injektionen einer therapeutischen Dosis kommt es zu einem sofortigen steilen Anstieg der Gerinnungszeit und nach einer Stunde zum ebenso raschen Abfall der Wirkung. Um ein gleiches Niveau der Gerinnungsverlängerung zu erreichen, sind mehrfache Injektionen nötig. Als Antagonist der gerinnungsphysiologischen Heparinwirkung hat sich Protaminsulfat bewährt.

Synthetische Produkte mit Heparinwirkung werden Heparinoide genannt. Es handelt sich um Zellulose-schwefelsäureester, die sich hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit und Toxizität unterscheiden.

Bekannte Präparate sind u. a. Thrombizid, Paritol, Treburon, Thrombostop und Dextransulfat. Bewährt hat sich in der Praxis wohl nur das erstere, (M a t i s und K n o r r) .

Der Wirkungsmechanismus der Heparinoide gleicht demjenigen von Heparin, wenn man davon absieht, daß eine in Vergleich zu Heparin 3-4fache (M a t i s und K n o r r) bzw. 6-7fache (F a v r e - G i l l y n e) Dosierung erforderlich ist, um den gleichen Effekt zu erreichen. Für Heparine und Heparinoide gilt

gleichermaßen, daß es bei längerer Anwendung (über 5 - 10 Tage) zu verschiedenen Kumulationseffekten kommen kann, die schwer übersehbar sind, (M a t i s und K n o r r) .

Wie die Heparin(oid)e gehören auch das Dicumarol und seine Analogen zu den Antikoagulantien.

L i n k und Mitarbeitern gelang es 1941 als Wirksubstanz das 3,3' - Methyl- - 4,4' - oxycumarin zu isolieren.

Der gerinnungsphysiologische Effekt des Dicumarol und seiner Analogen beruht darauf, daß die Bildung des Prothrombin gehemmt wird. Gleichzeitig senken diese Präparate auch den Faktor VII und X, (M a t i s und K n o r r , H u n t e r , u. a.) .

Eine gezielte Beeinflussung einzelner dieser Faktoren durch das Dicumarol oder seine Analogen ist nicht möglich.

Wie die Hemmung der Prothrombin- und Faktor VII-Bildung erfolgt, ist noch nicht ganz geklärt. Offenbar wird das Vitamin K aber aus einem Holoferment, das an der Bildungsstätte der Gerinnungsfaktoren für deren Synthese erforderlich ist, verdrängt. Damit wäre auch die verschiedenartige Wirkung der einzelnen Dicumarolanalogen durch deren verschiedene Affinität zum Apoferment geklärt, (M a t i s und K n o r r) .

Bis zur Abnahme der Prothrombin- und Faktor VII-Konzentration nach einer Dicumarolverabreichung verstreicht eine gewisse Zeit, da die im Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren aufgebraucht werden

müssen und die Hemmung der Bildung dieser Faktoren nicht schlagartig erfolgt. Die Kurve der Prothrombinkonzentration im Plasma zeigt deshalb im Vergleich zu der Dicumarolkonzentration eine Phasenverschiebung von 1 - 2 Tagen. Ein ähnlicher Vorgang findet auch beim Absetzen des Präparates statt. Daraus ergeben sich zwei klinisch außerordentlich wichtige Charakteristika für das Dicumarol und seine Analogen:

- 1.) Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt und
- 2.) die Zeitspanne bis zur Normalisierung der Konzentration der betroffenen Gerinnungsfaktoren nach Absetzen des Präparates.

Die einzelnen Dicumarolanalogen unterscheiden sich außer in den beiden eben erwähnten Punkten auch hinsichtlich ihrer Aktivität, d. h. der molaren Konzentration, die für eine bestimmte Wirkung erforderlich ist, und ihrer Toxizität, (M a t i s und K n o r r , u.a.) .

Unter den Namen Tromexan, Marcumar und Sintrom u.a. sind die Dicumarolanalogen im Handel erhältlich.

Die Latenzzeit und Zeitspanne bis zur Normalisierung des Prothrombinspiegels ist bei Tromexan im Vergleich zu Dicumarol verkürzt. Es kommt zu keiner Plateaubildung der Wirkungskurve nach Erreichen des Maximums, sondern zu einem schnellen Abfall derselben. Die Kumulationsfähigkeit ist geringer.

Die Wirkung des Marcumar tritt etwas rascher ein als bei Dicumarol, hält aber bedeutend länger an.

Sintrom ist ebenfalls ein hochwirksames Antikoagulum, (M a t i s und K n o r r). Nach B e l l e r hat Sintrom im Vergleich zu Tromexan mehrere Vorteile.

- 1.) Es ist ausgezeichnet verträglich
- 2.) Man kann die gesamte, geringere Einzeldosis auf einmal geben.
- 3.) Die Wirkung tritt genauso schnell ein wie beim Tromexan, doch ist die Ausscheidung so verlangsamt, daß Prothrombinschwankungen seltener auftreten. Dennoch ist es als kurzwirksames Dicumarinderivat anzusehen.

Der Antagonist des Dicumarols und seiner Analogen ist Vitamin K (Methylnaphtochinon), das bei der Prothrombinbildung in der Leber mitwirkt, (M a t i s und K n o r r).

Auch die Indandione haben eine Prothrombin-senkende Wirkung zu verzeichnen. Besonders bekannt ist das Phenylindandion. Verglichen mit Dicumarol tritt die Wirkung etwas früher ein, hält eine kürzere Zeit an und klingt ebenso rasch ab.

Auf die gerinnungshemmenden Eigenschaften der Seltenen Erden (Thrombodium, Helodium, u.a.) wurde vor 40 Jahren schon aufmerksam gemacht. Ihre Toxizität ist relativ hoch. Sie wirken direkt auf das im Blut kreisende Prothrombin ohne Zwischenschaltung der Leber.

Den Dicumarolen, Indandionen und Seltenen Erden ist das Vitamin K als Antagonist gemeinsam. Ebenso wurde bei diesen eine ähnliche, jedoch verschieden starke Gefäßschädigende Wirkung nachgewiesen (M a t i s und K n o r r).

Magnesium wurde von mehreren Autoren als Antikoagulanzen angegeben, (H a c k e t h a l , E n g e l - s c h a l k , u. a.) . E n g e l k i n g und W i l l e konnten jedoch keinen nennenswerten Einfluß auf die Blutgerinnung nachweisen.

Kontraindiziert ist die Antikoagulantienbehandlung bei Blutgerinnungsstörungen, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz und erheblicher Hypertonie , (S o e r g e l u. a.).

Außerdem sind Cumarine in der Schwangerschaft streng kontraindiziert, da die Substanz auf den Feten übergehen kann und Totgeburten mit Haemorrhagien in großer Zahl beschrieben wurden, (K n a k e und V i l m a r , K r a u s , u. a.) .

Selbst bei Beachtung der Gegenindikation sind im Rahmen der Antikoagulantienbehandlung Blutungen nie ganz zu vermeiden, aber in der Regel gut zu beherrschen und nur in Ausnahmefällen wirklich gefährlich.

In die Gruppe der Antithrombotika 2. Ordnung werden nach einem Vorschlag von M a t i s solche Pharmaka eingeordnet, deren Blutgerinnung hemmende Wirkung als Grundlage für eine Therapie zu schwach ist oder überhaupt fehlt, von denen jedoch eine günstige Beeinflussung des Thrombosesgeschehens angenommen wird. Sie sollen die Antikoagulantien nicht ersetzen, sondern können u.U. in dem Behandlungsplan eingebaut werden.

Hierzu zählen:

1.) Die Gruppe der gefäßabdichtenden Mittel

- a) Roßkastanienextrakte (Vasotonin, Venostasin, u.a.) hemmen zwar in vitro die Blutgerinnung (K e l l e r , J ü r g e n s , B e l l e r) jedoch in Dosen, die in vivo nicht appliziert werden können.
- b) Präparate mit Vitamin-P-Wirkung, wie Birutan, Rutinion, Citrin, u.a.
- c) Abwandlungsprodukte von Adrenalin: Adrenoxyl.

2.) Die Gruppe der antikoagulantienhaltigen Salben (Hirudinsalbe, Hirudoidsalbe, Thrombophobsalbe, u.a.).

Von den in den Salben enthaltenen Antikoagulantien wird nur sehr wenig durch die Haut resorbiert.

3.) Phenylbutazon (Butazolidin).

Butazolidin ist in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben. Dieses Präparat hat mit Recht bei der Behandlung der oberflächlichen Thrombophlebitis alle anderen Maßnahmen verdrängt (J ü r g e n s , B e l l e r , H a r t e r t , S t r o b e l , u. a.). Außerordentlich bedenklich erscheint dagegen auch Phlebothrombosen mit Butazolidin ohne Antikoagulantien zu behandeln (K. S i g g , K ö s t e r , u.a.).

4.) Von einzelnen Autoren (C a i t h a m l , L a u d a , S t r a u ß u. a.) wird über gute Erfahrungen bei der Thrombosebehandlung mit Panthesin-Hydergin (PH 203) berichtet.

Signifikante Änderungen der Gerinnungswerte konnten durch Panthesin-Hydergin jedoch nicht nachgewiesen werden (K r e s b a c h und S a i l e r , M o s e r u. a.) .

Für die Anwendung von Antikoagulantien zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen sind laufende Kontrolluntersuchungen der Blutgerinnung unumgänglich. In den letzten 15 Jahren hat man zahlreiche Verfahren entwickelt, um eine optimale Anwendung der Antikoagulantien zu gewährleisten.

Es sollen hier nur einige wesentliche diesbezügliche Untersuchungsmethoden aufgeführt werden.

Die Prothrombin-Zeitbestimmung (sog. Quicksche Methode) mit ihren zahlreichen Modifikationen ist weit verbreitet.

Die Zeit, die bei Zugabe von Calciumionen und Thrombokinase zum Oxalatplasma für eine Gerinnungsbildung notwendig ist, nennt man die Prothrombinzeit, (Knüchel).

Diese Methode allein reicht jedoch zur Kontrolle der Blutgerinnung bei der Anwendung von Antikoagulantien meist nicht aus.

Hier ist besonders auf jene sog. komplexen Untersuchungsmethoden wie Thrombelastographie, Recalcifizierungszeit, Heparintoleranztest u. a. hinzuweisen.

Durch die von Hartert angegebene Methode der Thrombelastographie wird die Gesamtgerinnung des Blutes unter möglichst physiologischen Bedingungen bei gleichzeitiger Registrierung der Elastizität und Retraktion des Fibringerinnsels in vitro bestimmt. Fotokymographisch wird dabei die Kohärenz der Fibrinmoleküle aufgezeichnet, (Knüchel).

Die Recalcifizierungszeit wurde zuerst von L e e und V i n c e n t angegeben. Zu gleichen Mengen von Oxalatplasma aqua dest. gibt man die gleiche Menge von CaCl_2 -Lösung. Die Zeit von der Zugabe bis zum ersten Fibrinfaden, der an einer Platiöse hängen bleibt, ist die Recalcifizierungszeit (K n ü c h e l) .

S o u l i e r und L e B o l l o c h entwickelten den Heparintoleranztest. Es wird dabei die Recalcifizierungszeit des Oxalatplasmas in Gegenwart von 0,3, 0,7 und 1 E Heparin pro 0,5 ccm, Plasma bestimmt.

Prophylaktisch und therapeutisch ist optimal eine Verlängerung der Prothrombinzeit anzustreben, die zwischen 15 - 30 % des Quick-Wertes liegt (Ü b e l - h a r d) . In der Therapie hat es sich gezeigt, daß häufig eine Kombination von Heparin und Dicumamol am günstigsten ist. Mit Heparin gelangt man schnell ins Wirkungsmaximum. Gleichzeitig wird Sintrom verabreicht, dessen Wirkung nicht so rasch einsetzt, dafür aber bei längerer Anwendung für den Patienten unschädlicher ist (M e i x n e r) .

Über die Frage der generellen oder gezielten Prophylaxe mit Antikoagulation wurde häufig diskutiert. Generelle Vorbeugung heißt, daß jeder Patientin prophylaktisch mit Antikoagulation versorgt wird. Dies läßt sich aus wirtschaftlichen und personellen Erwägungen in den meisten Kliniken nicht durchführen. In diesem Zusammenhang muß bedacht werden, daß die Antikoagulation, wenn auch reversibel, die Leber schädigt. Dies würde bei genereller Prophylaxe jedem Patienten zugemutet (M a t i s und K n o r r , N i e d - n e r und J ä g e r) .

Man findet daher heute die gezielte Antikoagulantien-Prophylaxe weitverbreitet. Auf Grund klinischer Gesichtspunkte (wie Alter, Konstitution, Adipositas, Grundkrankheit, Art des Eingriffes, Varizen, Thromboembolie-Anamnese usw.) werden die Patienten prophylaktisch behandelt. Es ist verständlich, daß dies nicht der sicherste Weg ist, aber auch die generelle Prophylaxe kann keine Sicherheit vor Thrombose und Embolie für sich verbuchen. So sind auch heute noch beide Methoden nicht ganz befriedigend (F e t z e r u. a.).

Bei der Anwendung von Antikoagulationen sind in der Gynäkologie besondere Gesichtspunkte zu berücksichtigen.

Die Blutungsgefahr steht hier besonders nach bestimmten operativen Eingriffen mehr im Vordergrund als bei anderen medizinischen Disziplinen. Andererseits sind Patienten nach gynäkologischen Operationen häufig in höherem Maße Thrombose und Embolie gefährdet, als nach chirurgischen Eingriffen (M e i x n e r).

Daraus ergibt sich von selbst, daß gerade in der Gynäkologie die richtige Anwendung von Antikoagulantien segensreich sein kann (M e i x n e r).

Wenn es zu einer Blutung kommt, ist das Präparat sofort abzusetzen, bei evtl. gleichzeitiger Gabe von Vitamin K als Antidot und Verabreichung einer Bluttransfusion.

Hin und wieder müssen auch blutende Gefäße umstochen bzw. tamponiert werden (S c h w e n z e r , S o e r g e l , P a r a d o w s k i , u. a.).

Furcht vor einer auftretenden Blutung ist die Hauptursache für die häufige Ablehnung der Antikoagulationsprophylaxe. Die Antikoagulations-Blutung ist jedoch in nahezu allen Fällen zu beherrschen und bedeutet eine wesentlich leichtere Komplikation als das Embolieereignis.

Wenn auch die thromboembolischen Komplikationen mit der Antikoagulationsprophylaxe nicht vollkommen ausgeschaltet werden können, ist es doch bei sachgemäßer Anwendung der Antikoagulation möglich, Thrombose und Embolie wesentlich zu vermindern, (S c h w e n - z e r) .

In Anbetracht der Bedeutung thromboembolischer Erkrankungen in der Gynäkologie führten wir eine Reihe von Untersuchungen durch, über deren Ergebnisse nachfolgend berichtet werden soll.

Wir überprüften das gesamte gynäkologische Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Erlangen vom Jahre 1950 bis einschließlich 1959 hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen.

In dem genannten Zeitraum wurden insgesamt 20.984 Patienten stationär gynäkologisch behandelt. Sämtliche Krankenjournalen waren zunächst in Bezug auf Häufigkeit und Art der thromboembolischen Erkrankungen (Thrombophlebitis, Thrombose und Embolie) zu sichten.

Bei unseren Untersuchungen wurden ferner die Altersverteilung der thromboembolischen Komplikationen sowie die Häufigkeit des Embolietodes im Vergleich zu den anderen Todesursachen besonders berücksichtigt.

Außerdem versuchten wir die Relation der thromboembolischen Komplikationen zu den verschiedenen Operations-

arten, die Häufigkeitsverteilung der Thrombose und Embolie in Tagen post operationem sowie in den einzelnen Monaten des Jahres darzustellen.

Schließlich überprüften wir das gesamte gynäkologische Krankengut von 1950 - 1959 hinsichtlich der Frequenz der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Antikoagulantien, Blutungszwischenfälle und der tödlichen Embolien.

Die in einer Reihe von Tabellen und Kurven zusammengefaßten Ergebnisse wurden mit den diesbezüglichen Erfahrungsberichten anderer Kliniken verglichen.

Die Tabelle 1 gibt zunächst einen Überblick über die Art und Häufigkeit der verschiedenen thromboembolischen Komplikationen unseres gesamten gynäkologischen Krankengutes der Jahre 1950 bis einschließlich 1959.

Tab. 1

<u>Gesamtkrankengut</u>	20.984 Fälle
Thrombophlebitis	150 Fälle = 0,71 %
Thrombose	59 Fälle = 0,28 %
Embolie insgesamt	89 Fälle = 0,42 %
davon tödliche Embolien	45 Fälle = 0,21 %

Von den verschiedenen Komplikationen trat die Thrombophlebitis mit 0,71 % am häufigsten auf. In der Reihenfolge der Häufigkeit folgen die Embolie mit 0,42 % und die Thrombose mit 0,28 % aller gynäkologischen Patienten. Etwa die Hälfte aller Embolien verlief tödlich.

Die von N i e d n e r und J ä g e r angegebenen Zahlen für die Thrombosehäufigkeit aller Behandelten verschiedener Kliniken bewegen sich zwischen 0,53 % (Frankfurt) und 2,3 % (Kiel). Im Vergleich hierzu erscheint die Thrombosehäufigkeit unseres gesamten Krankengutes (0,28 %) sehr günstig.

Würden wir zur Zahl unserer Thrombosen (59 Fälle) sämtliche in diesem Zeitraum von 1950 bis 1959 festgestellten Thrombophlebitiden (150 Fälle) hinzuzählen, so ergibt sich eine Häufigkeit von rund 1 % (= 209 Fälle).

Hinsichtlich der Häufigkeit der tödlichen Lungenembolie bezogen auf alle Behandelten steht die Frequenz des gynäkologischen Krankengutes der Universitäts-Frauenklinik Erlangen mit 0,21 % im Vergleich zu anderen Kliniken etwa im Mittelfeld, (S c h w e n z e r 0,04 %, N i e d n e r - J ä g e r 0,09 %, K o l l e r 0,22 %, H o s e m a n n 4,8 %).

Die Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen thromboembolischen Komplikationen bei allen Operierten in den Jahren von 1950 - 1959.

Tab.2

Gesamtzahl der Operationen
von 1950 - 1959

12.096 Fälle

Thrombophlebitis	109 Fälle = 0,90 %
Thrombose	49 Fälle = 0,40 %
Embolie insgesamt	79 Fälle = 0,65 %
davon tödliche Embolie	36 Fälle = 0,30 %

In der Literatur werden für die Thrombosehäufigkeit post operationem Zahlen angegeben, die zwischen 0,95 % und 3,02 % schwanken (H.H. Schmid , T a p f e r , N i e d n e r - J ä g e r , S o e r g e l u. a.). Aus diesen Angaben geht allerdings nicht immer hervor, in wie weit bei diesen Zahlen die Thrombophlebitiden berücksichtigt wurden. Es sei in diesem Zusammenhang an die in Einzelfällen schwierige Differentialdiagnostik zwischen Thrombose und Thrombophlebitis erinnert.

Im Vergleich hierzu findet sich bei unseren Operierten eine Thrombosefrequenz von 0,40 %.

Unter Hinzurechnung aller Thrombophlebitiden ergibt sich eine Gesamtzahl von 158 Fällen (Thrombophlebitiden + Thrombosen). Dies würde einem Prozentsatz von 1,24 entsprechen.

In Bezug auf die nach gynäkologischen Operationen aufgetretenen tödlichen Lungenembolien werden im Schrifttum Werte zwischen 0,1 % und 0,62 % angegeben. (Zusammenstellung bei N i e d n e r - J ä g e r)

Im Vergleich hierzu liegt die tödliche Emboliefrequenz unseres gynäkologischen, operativen Krankengutes mit 0,30 % etwa auf einer mittleren Linie.

In der Tabelle 3 wurden die entsprechenden Angaben für alle von 1950 bis 1959 konservativ behandelten Patienten zusammengestellt.

Tab. 3

Gesamtzahl der konservativ

behandelten Patienten von 1950 - 1959 8.888 Fälle

Thrombophlebitis	41 Fälle = 0,46 %
Thrombose	10 Fälle = 0,11 %
Embolie insgesamt	10 Fälle = 0,11 %
davon tödlich Embolie	9 Fälle = 0,10 %

In dieser Gruppe trat die Thrombophlebitis 4-mal so häufig auf wie alle anderen thromboembolischen Komplikationen. Von insgesamt 10 Embolien verliefen 9 tödlich. Es handelte sich hierbei fast ausschließlich um incurable Carcinompatienten.

Die Frage der Schwankungen der Thromboemboliehäufigkeit in den einzelnen Jahren läßt sich aus dem diesbezüglichen Schrifttum nicht eindeutig beantworten. (N o r d m a n n , S c h l ü t e r , H a l s e , T h o m a s c h e k) .

Eine weitgehende Übereinstimmung besteht jedoch bezüglich des Absinkens der Thromboemboliefrequenz in den letzten Kriegs- und den ersten Nachkriegsjahren sowie hinsichtlich einer kontinuierlichen Zunahme thromboembolischer Komplikationen in den Jahren seit 1948 (N i e d n e r - J ä g e r) .

Die in den einzelnen Jahren von 1950 bis einschließlich 1959 beobachteten verschiedenen thromboembolischen Komplikationen (Thrombophlebitis, Thrombose, Gesamtzahl der Embolien und tödlichen Embolien) wurden in der Abb. 1 in Prozenten aufgetragen. Die Zahlen in den Säulen geben die absolute Fallzahl an.

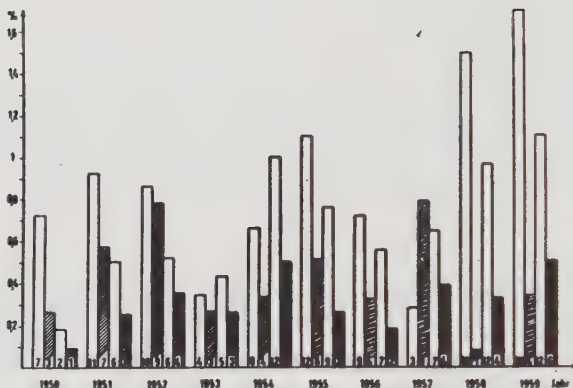


Abb. 1 : Frequenz thromboembolischer Komplikationen im gesamten gynäkologischen Operationsgut der Jahre 1950 - 1959 in Prozenten!

(Säule 1 = Thrombophlebitis, Säule 2 = Thrombose, Säule 3 = alle Embolien, Säule 4 = tödliche Embolien).

Die Abbildung 1 zeigt, daß die Häufigkeit der Thrombose in den einzelnen Jahren nie mehr als 0,97 % beträgt. Diesbezügliche Maxima liegen in den Jahren 1952 und 1957. Ein kleinerer Gipfel ist im Jahre 1955 festzustellen (s. auch Abb. 2).

Der Kurvenverlauf der gesamten Emboliefälle erreicht im Jahre 1954 mit 1 % und im Jahre 1959 mit 1,11 % je ein Maximum.

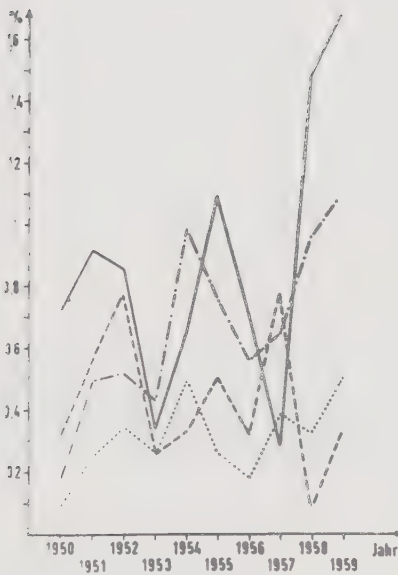


Abb. 2 : Kurvenmäßige Darstellung der Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen im gesamten gynäkologischen Operationgut der Jahre 1950 - 1959 (Thrombophlebitis —, Thrombose ----, Embolien insgesamt -.-., tödliche Embolien

Wie aus der Abbildung 2 hervorgeht, verlaufen die Häufigkeitskurven, der Thrombose und Embolie in dem Zeitraum von 1950 bis 1959 völlig unabhängig voneinander, Diese Beobachtung stimmt auch mit den Angaben von S c h w e n z e r überein.

Die Anzahl der tödlichen Embolien schwankt in den einzelnen Jahren zwischen ca. 30 % und 60 % der gesamten Emboliefälle.

In den Jahren von 1956 bis 1959 ist bei unserem Krankengut ein deutlicher Abfall der Thrombosehäufigkeit bei einem gleichzeitigen Anstieg der gesamten Emboliefrequenz zu beobachten. Die tödlich verlaufenden Emboliefälle erreichten in den einzelnen Jahren jedoch höchstens 0,5 % aller gynäkologisch operierten Patienten.

In der Abbildung 3 wurde das gesamte gynäkologische Operationsgut des Zeitraumes von 1950 einschließlich 1959 in zwei 5-Jahresgruppen (von 1950 mit 1954 und von 1955 mit 1959) zusammengefaßt und hinsichtlich der Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen dargestellt.

Anzahl
Fälle

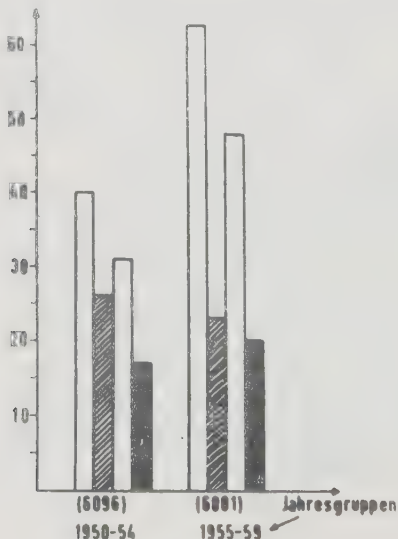


Abb.3 : Häufigkeit der post operativ thromboembolischen Komplikationen in zwei 5-Jahresgruppen (1950 mit 1954, 1955 mit 1959).

(Säule 1 = Thrombophlebitis
Säule 2 = Thrombose
Säule 3 = alle Embolien
Säule 4 = tödliche Embolien
Zahlen unter Säulen entsprechend der Gesamtzahl der in denjeweiligen 5-Jahresgruppen Operierten.

Wie aus der Abbildung 3 hervorgeht, ist im Vergleich zur ersten 5-Jahresgruppe in der zweiten 5-Jahresgruppe die Anzahl der Thrombophlebitiden und der gesamten Embolie angestiegen. Die Thrombosehäufigkeit zeigt einen leichten Abfall. Die tödlichen Embolien haben zwar absolut (um 3 Fälle) zugenommen, sind jedoch prozentual zur Gesamtzahl der Embolien von 55 % auf 41 % abgesunken. In Abbildung 3 werden in den 5-Jahresgruppen die absoluten Zahlen dargestellt, da sich beide Gruppen aus einem fast gleichstarken Operationsgut zusammensetzen (1950 mit 1954 = 6.095, 1955 mit 1959 = 6.0001 Operationen).

S t a m m konnte am gynäkologischen Operationsgut der Baseler Universitäts-Frauenklinik zeigen, daß sich mit der zunehmenden Hospitalisation älterer Patientinnen die Emboliesterblichkeit gegen die älteren Jahresklassen hin verschob.

Wie aus unseren Untersuchungen über die Altersverteilung der thromboembolischen Erkrankungen im Zeitraum von 1950 bis einschließlich 1954 (Abb. 4 a) hervorgeht, liegt das Maximum sämtlicher post operativen, thromboembolischen Komplikationen bei der Altersgruppe von 40 bis 50 Jahren. Die Kurve der Emboliehäufigkeit zeigt ebenfalls einen deutlichen Gipfel bei den 40-50jährigen.

In der zweiten 5-Jahresgruppe von 1955 bis 1959 (Abb. 4 b) ist bei den Altersgruppen von 30 bis 60 Jahren ein ausgeprägtes Gipfelplateau zu erkennen. Bei der Kurve der Emboliehäufigkeit liegt hier das Maximum zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

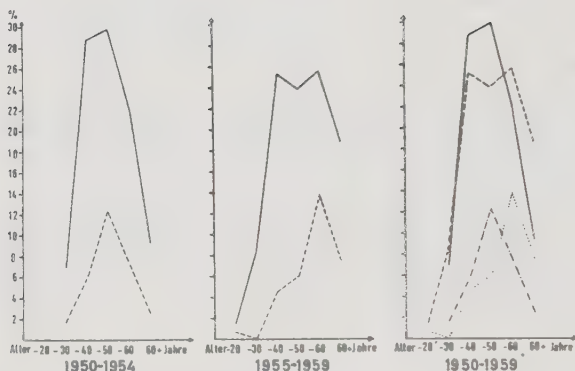


Abb. 4 a: Altersverteilung sämtlicher post operativer thromboembolischer Komplikationen unter besonderer Berücksichtigung der Emboliehäufigkeit in den Jahren von 1950 bis einschließlich 1954. (sämtliche thromboembolischen Komplikationen ———, Emboliehäufigkeit -----).

Abb. 4 b: Wie 4 a entsprechend für die Zeit von 1955 bis einschließlich 1959.

Abb. 4 c: Altersverteilung der gesamten post operativen thromboembolischen Komplikationen in den zwei 5-Jahresgruppen (von 1950 bis 1954 und 1955 mit 1959) unter besonderer Berücksichtigung der Emboliehäufigkeit. (sämtliche thromboembolischen Komplikationen 1950 bis 1954 ———, 1955 bis 1959 ----; Emboliehäufigkeit 1950 - 1954 -.-.-, 1955 bis 1959).

In der Abbildung 4 c wurden die vorangehenden Abb. 4a und 4b aufeinander projiziert. Durch diesen Vergleich kommen die Verschiebungen in der Altersverteilung zwischen den beiden 5-Jahresgruppen zur Darstellung. Hier war eine Verlagerung des Maximum der Emboliehäufigkeit von der Altersgruppe 40 bis 50 Jahre in den ersten 5-Jahresgruppe zur Gruppe der 50 bis 60-Jährigen in der zweiten 5-Jahresgruppe festzustellen. Die Emboliehäufigkeit der über 60 Jahre alten Patienten hat sich in der zweiten 5-Jahresgruppe im Vergleich zur ersten nahezu verdreifacht.

Bevor die Frage der Häufigkeit des Embolietodes bei den verschiedenen Operationsarten näher untersucht wird, soll über die verschiedenen Todesursachen unseres gesamten gynäkologischen Krankengutes von 1950 bis einschließlich 1959 berichtet werden.

Tab. 4 :

<u>Gesamtkrankengut</u>	20.984 Fälle
davon gestorben	264 Fälle = 1,26 %

Todesursache:

Herz- und Kreislaufversagen	115 Fälle = 43,6 %
Krebskachexie	49 Fälle = 18,6 %
Embolie	45 Fälle = 17,0 %
Peritonitis	17 Fälle = 6,4 %
Uraemie	13 Fälle = 4,9 %
Ileus	6 Fälle =
Bronchopneumonie	4 Fälle =
Coma hepaticum	3 Fälle =
andere Todesursachen	12 Fälle =

} 9,5 %

Wie aus Tab. 4 hervorgeht, steht die Embolie in der Mortalitätsstatistik mit 17 % aller Todesfälle bereits an dritter Stelle.

Die Anzahl der an Herz- und Kreislaufversagen ad exitum gekommenen Frauen erscheint relativ hoch. Ein Teil der hier aufgeführten Patientinnen dürfte wohl letztlich an einer Embolie verstorben sein, so daß die Gesamtzahl der an einer Embolie verstorbenen in Wirklichkeit etwas höher liegen wird. Da jedoch bei einer Reihe von Todesfällen keine Sektion durchgeführt werden konnte, mußte hier die klinisch festgestellte Todesursache berücksichtigt werden.

Tab. 5 :

<u>Gesamtzahl der Operierten</u>	12.096 Fälle
davon verstorben	171 Fälle = 1,41 %
Herz- und Kreislaufversagen	72 Fälle = 42,0 %
Embolie	36 Fälle = 21,0 %
Krebskachexie	23 Fälle = 13,5 %
Peritonitis	14 Fälle = 8,2 %
Uraemie	9 Fälle
Ileus	5 Fälle
Bronchopneumonie	4 Fälle
Coma hepaticum	1 Fall
andere Todesursachen	7 Fälle

Bei unseren post operativ verstorbenen Frauen steht die Embolie als Todesursache in der Reihenfolge der Häufigkeit mit 21,0 % an zweiter Stelle. Die prozentuale Häufigkeit der Embolie in der Mortalitätsstatistik wird von anderen Autoren wie folgt angegeben: H e l d - K ö n i g , Zürich 4 %, N e u w e i l e r , Bern 12 %, W i m h ö f e r , Heidelberg 18 %, W o l f ,Freiburg 20 %,

Schultze - König , Bremerhaven und
Velikay , Wien je 28 % , Bick enbach
Tübingen 35 % , K o l l e r , Basel 38 % und
P e t e r s o h n , Kiel 42 %.

In Wien (V e l i k a y) , Basel (K o l l e r) ,
Tübingen (B i c k e n b a c h) , Frankfurt
(S c h w e n z e r) und Kiel (P e t e r s o h n)
steht die Embolie in der Mortalitätsstatistik an
erster Stelle.

Tab. 6 :

Sämtliche konservativ be-
handelten Patienten
davon verstorben

8.888 Fälle
93 Fälle = 1,05 %

Herz- und Kreislaufversagen	43 Fälle = 46,2 %
Krebskachexie	26 Fälle = 28,0 %
Embolie	9 Fälle = 9,7 %
Uraemie	4 Fälle = 4,3 %
Peritonitis	3 Fälle
Coma hepaticum	2 Fälle
Ileus	1 Fall
andere Todesursachen	5 Fälle

} = 11,8 %

In Tabelle 6 wurden schließlich alle von 1950 bis
1959 konservativ behandelten Patientinnen erfaßt.
In dieser Gruppe steht die Embolie als Todesursache
nach Herz- und Kreislaufversagen und Krebskachexie
in der Reihenfolge der Häufigkeit mit 9,7 % an
dritter Stelle.

Op.- Arten	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1950 - 1959
A	8	3	2		2	16	19	22	18	6	96
B	55	34	40	39	71	58	28	46	53	43	467
C	1063	930	899	828	975	915	983	832	1007	917	9349
a	61	62	55	47	48	49	44	46	40	38	490
b	34	48	46	42	52	23	24	20	20	18	327
c	62	56	52	68	30	56	58	50	54	62	548
d	28	34	21	30	19	19	24	21	16	18	230
e	13	11	18	51	6	13	27	27	19	23	208
f	24	27	34	58	9	35	43	49	51	51	381
A-f	1348	1205	1167	1163	1212	1184	1250	1113	1278	1176	12096

Tab. 7 : Gesamtes Operationsgut von 1950 bis 1959 mit Aufteilung in die verschiedenen Op-Arten der einzelnen Jahre

(A - e siehe Abb. 6; f = Knotenexstirpation aus der Mamma)

Nachfolgend soll nun über alle Todesfälle nach gynäkologischen Operationen in den Jahren von 1950 bis einschließlich 1959 unter besonderer Berücksichtigung der Emboliemortalität bei den verschiedenen Operationsarten berichtet werden (Tab. 7 u. Abb. 5). Hierzu wurden alle post operativen Todesfälle, die während des klinischen Aufenthaltes auftraten, ohne Rücksicht auf kausale Zusammenhänge zwischen dem operativen Eingriff und dem tödlichen Ausgang erfaßt.

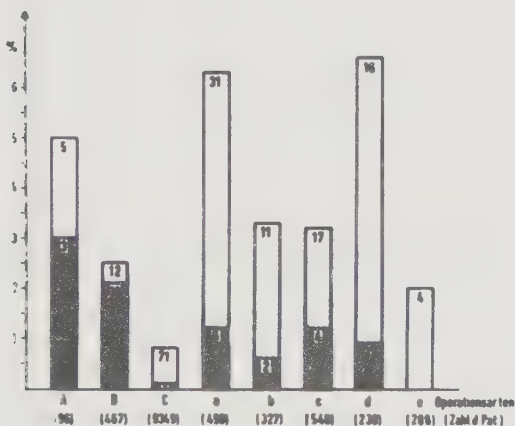


Abb. 5 : Gesamtmortalität unter besonderer Berücksichtigung der Emboliemortalität bei den verschiedenen Operationsarten (A = große vaginale Operationen wie vaginale Uterustotalexstirpation und vaginale Radikaloperation, B = vaginale Plastiken C = Abbrasionen, Radiumeinlagen u.a. kleinere Eingriffe, a = erweiterte und einfache abdominale Uterustotalexstirpationen, b = supravaginale Uterusamputationen, c = Adnexoperationen, wie Ovarialtumor, Extrauterin-

gravidität, Sterilisation u.a., d = konservative Myomoperation, Explorativlaparotomien, e = Ablatio mammae) in den Jahren von 1950 bis 1959 in Prozent. Die Zahlen in der Säule entsprechen der absoluten Fallzahl (schwarz = Embolien), Zahlen unter der Säule zeigen die Gesamtzahl der in den genannten Zeitraum ausgeführten, verschiedenen Operationen.

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, sind die vaginalen Uterusexstirpationen und die vaginalen Plastiken im Vergleich zu den abdominalen Operationen mit einer relativ hohen Emboliemortalität belastet.

Während T a p f e r , W e t t e r d a l , K a p - p i s und B r a u n nach vaginalen Plastiken ebenfalls eine besondere Thromboemboliegefährdung beobachteten, konnten H o s e m a n n , N i e d n e r und J ä g e r diese Ansicht nicht bestätigen.

Abbildung 6 veranschaulicht, daß in unserem Operationsgut Embolien und tödliche Embolien bei vaginalen Uterusexstirpationen und bei vaginalen Plastiken häufiger auftreten als bei allen anderen Operationsarten.

Bei den abdominalen Operationen verliefen in Gruppe a 42 %, in b 25 %, in c 30,6 % und in Gruppe d 33,3 % aller Embolien tödlich.

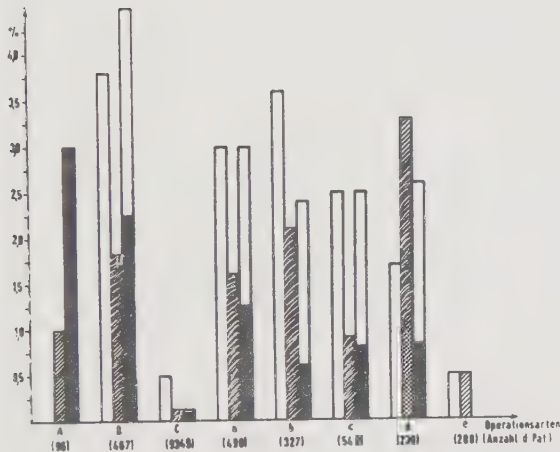


Abb. 6 : Häufigkeit der einzelnen thromboembolischen Komplikationen bei den verschiedenen Operationsarten im Zeitraum von 1950 - 1959.

(weiße Säule = Thrombophlebitis, **straffierte** Säule = Thrombose, dritte Säule = Gesamtanzahl der Embolien, schwarzer Anteil = tödliche Embolien) (A, B, C usw. entsprechend Abb. 5)

In weiteren Untersuchungen versuchten wir zu klären, in welchem zeitlichen Abstand die thromboembolischen Komplikationen nach der Operation auftraten.

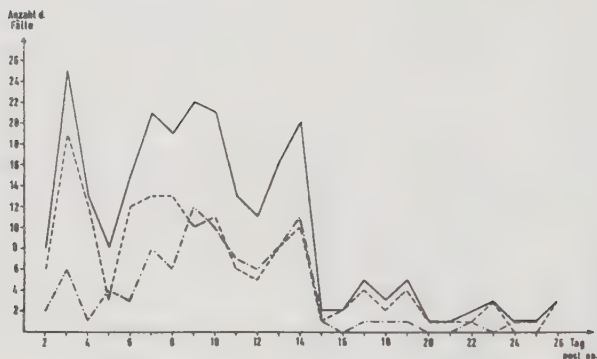


Abb. 7 : Häufigkeitsverteilung thromboembolischer Komplikationen in den Tagen post operationem für das gesamte Operationsgut von 1950 - 1959 (1. —) und die beiden 5-Jahresgruppen von 1950 - 1954 (2. -.-.-) und von 1955 bis 1959 (3. ----).

Besonders häufig sollen thromboembolische Komplikationen am 4., 5., 6., 7. und 8. Tag post operationem auftreten (D u c u i n g , W e s t b e r g , H a r t e r t u.a.). Unsere Zusammenstellung zeigt ein klares Maximum hinsichtlich der Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen am 3. Tag post op. mit 25 Fällen, eine post operationem Plateaubildung

vom 7. bis 10. Tag mit einer durchschnittlichen Frequenz von 21 Erkrankungen und am 14. Tag nochmals ein deutliches Maximum (20 Fälle).

62,6 % aller thromboembolischer Komplikationen traten in den ersten 10 und 87,7 % in den ersten 14 Tagen post op. auf.

Die Frage der Abhängigkeit des Auftretens thromboembolischer Komplikationen von den verschiedenen Jahreszeiten wurde von einer Reihe von Autoren diskutiert. Auch wir prüften an Hand unseres gesamten gynäkologischen Krankengutes diese Frage.

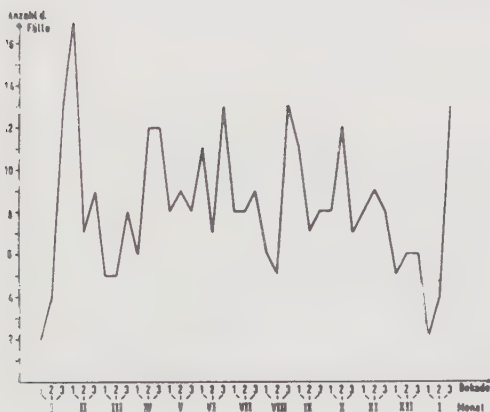


Abb. 8 : Die Häufigkeitsverteilung sämtlicher thromboembolischer Komplikationen auf die einzelnen Monate des Jahres im gesamten gynäkologischen Krankengut der Zeit von 1950 bis 1959.

Eindeutige Rückschlüsse lassen sich aus diesem Kurvenverlauf nicht ziehen. Wie andere Autoren (S c h u m a c h e r , W i l b r a n d u. a.) nehmen wir an, daß es eigentliche jahreszeitliche Schwankungen des Thromboemboliegeschehens nicht gibt, wobei jedoch gewisse meteorologische Ereignisse das Thromboemboliegeschehen unter Umständen beeinflussen dürften.

Die Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen ist in dem Zeitraum von 1950 - 1959 nicht gleich geblieben, sondern hat sich in seiner jetzigen Form erst im Laufe der Jahre herausgebildet.

Während der Beobachtungszeit änderten sich auch andere Maßnahmen, wie beispielsweise das Frühaufstehen, die Elektrolytbehandlung, der Blut- und Flüssigkeitsersatz, die Narkosearten - alles Maßnahmen, die nicht ohne Einfluß auf das Thrombosegeschehen sind.

In den nachfolgenden Abbildungen versuchten wir die Häufigkeit der in den einzelnen Jahren durchgeführten Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen mit besonderer Berücksichtigung der Antikoagulantien darzustellen.

In den Jahren 1950 bis 1951 wurden in der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen ausschließlich Antikoagulantien und zwar Tromexan verwendet. Von 1953 bis 1957 waren die Antikoagulantien (Tromexan, Marcumar und Sintrom) mit ca. 70 - 90 % an der gesamten Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen beteiligt.

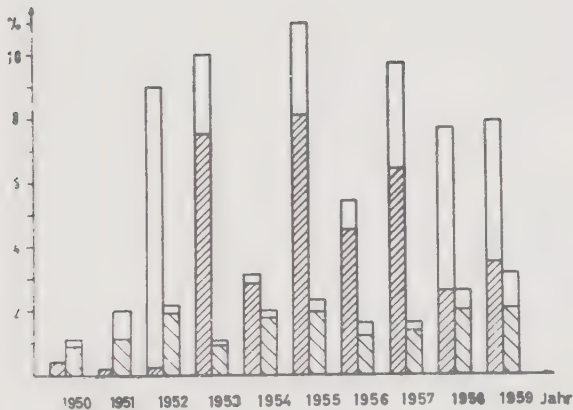


Abb. 9 : Häufigkeit der in den einzelnen Jahren
(1950 - 1959) durchgeführten Prophylaxe bzw.
Therapie thromboembolischer Komplikationen unter
besonderer Hervorhebung der Antikoagulantien.

(Säule 1 = Prophylaxe, Säule 2 = Therapie).

Die Häufigkeit der Antikoagulantienanwendung wurde durch Schraffierung besonders gekennzeichnet.

Von unserem gesamten gynäkologischen Krankengut der Jahre von 1952 bis 1959 wurde etwa bei 8 - 11 % aller Behandelten eine Thromboembolie-Prophylaxe durchgeführt.

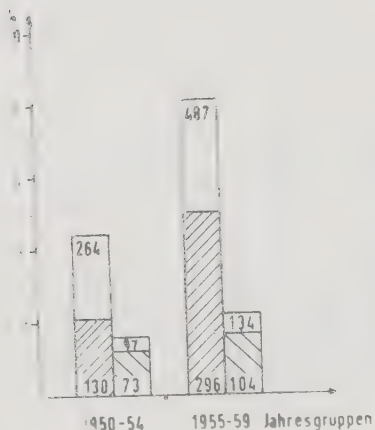


Abb. 10 : Häufigkeit der Prophylaxe (Säule 1)
und Therapie (Säule 2) thromboembolischer Kompli-
kationen in den beiden 5-Jahresgruppen von 1950
bis 1954 und von 1955 bis 1959 in Prozenten.
 (Zahlen in den Säulen zeigen die absoluten Zahlen;
 Antikoagulantien schraffiert)

Die Zusammenfassung der Prophylaxe und Therapie-
 fälle in zwei 5-Jahresgruppen zeigt einen wesent-
 lichen Anstieg der Thromboembolie-Prophylaxe in den
 Jahren von 1955 - 1959. Auch die Beteiligung der
 Antikoagulantien an der gesamten Thromboembolie-Pro-
 phylaxe hat sich in der zweiten 5-Jahresgruppe im Ver-
 gleich zur ersten 5-Jahresgruppe absolut und relativ
 erhöht.

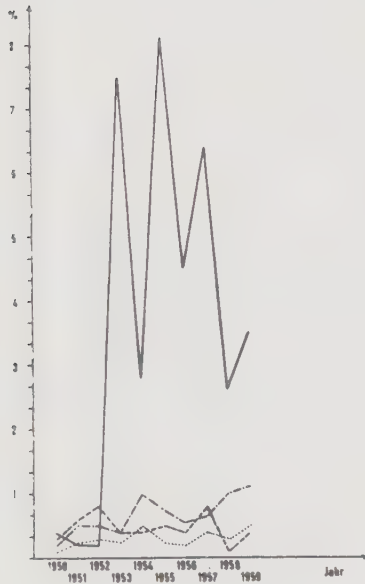


Abb. 11 : Häufigkeit der Antikoagulantien-Prophylaxe (in Prozenten des gesamten gynäkologischen Krankengutes) unter Berücksichtigung der Frequenz der Thrombosen (---), Embolien (-.-.-) und tödlichen Embolien (....) in den Jahren 1950 bis 1959.

Aus Abbildung 11 könnte man zunächst den Eindruck gewinnen, die Antikoagulantien-Prophylaxe hätte keinen Einfluß auf die Häufigkeit der thrombo-embolischen Komplikationen.

Um diese Frage beurteilen zu können, müßte jedoch die Frequenz der thromboembolischen Komplikationen in den zurückliegenden 10 - 20 Jahren zur Verfügung stehen.

Wie bereits gezeigt werden konnte (Abb.3), ging jedoch die Thrombosefrequenz in den Jahren von 1955 bis 1959 im Vergleich zur ersten 5-Jahresgruppe (1950 - 1954) zurück.

Ferner war teilweise in den Jahren einer gesteigerten Antikoagulantien-Prophylaxe ein Absinken der Emboliefrequenz und umgekehrt zu beobachten (Abb. 11).

Obwohl die Anzahl der gesamten Embolien in den Jahren von 1956 bis 1959 geringgradig anstieg, traten tödliche Embolien im Vergleich zu früheren Jahren prozentual seltener auf.

In diesem Zusammenhang ist besonders auf zwei Gesichtspunkte nämlich die Überalterung der Patienten und den zunehmenden Wohlstand weiter Bevölkerungskreise hinzuweisen, die sich in den letzten Jahren belastend auf das Thromboemboliegeschehen ausgewirkt haben dürfte. Wenn sich unter Berücksichtigung aller dieser Gegebenheiten in den Jahren von 1955 bis 1959 trotzdem ein Absinken der Thrombosehäufigkeit und eine relative Verringerung der tödlichen Embolie feststellen läßt, so muß dieses Ergebnis neben der Intensivierung der Diagnostik nicht zuletzt dem Einsatz der Antikoagulantien in der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen zugeschrieben werden.

Während in Abbildung 11 nur die Antikoagulantien-Prophylaxe zur Diskussion stand, zeigt Abbildung 12 die prozentuale Beteiligung der verschiedenen Prophylaxearten an der Gesamtprophylaxe.

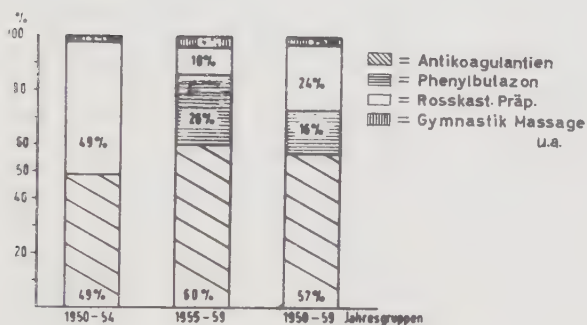


Abb.12 : Der prozentuale Anteil der verschiedenen Prophylaxearten an der gesamten Thromboembolie-Prophylaxe in den beiden 5-Jahresgruppen 1950 bis 1954 und 1955 bis 1959 sowie im Zeitraum von 1950 bis 1959.

Der Anteil der Antikoagulantien an der Gesamtprophylaxe ist von 49 % in der ersten 5-Jahresgruppe auf 60 % in der zweiten 5-Jahresgruppe angestiegen. In dem gesamten Zeitraum von 1950 bis 1959 waren die Antikoagulantien mit 57 % an der gesamten Thromboembolie-Prophylaxe beteiligt.

In der zweiten 5-Jahresgruppe fällt die relativ häufige Anwendung von Phenylbutazon (Butazolidin: 26 %) auf. Phenylbutazon wurde fast ausschließlich zur Prophylaxe bzw. Therapie der Thrombophlebitiden eingesetzt.

Bei der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen wurden an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen von 1950 bis 1952 nur Tromexan, von 1953 bis 1955 Marcumar und seit 1956 ausschließlich Sintrom als Cumarin-Derivate verwendet. Butazolidin kam seit 1957 bei der Thrombophlebitis-Behandlung zur Anwendung.

Anfang 1957 wurde außerdem das Frühaufstehen am 2. und 4. Tag post operationem durchgeführt.

Die Meinungen über den Einfluß des Frühaufstehens auf die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen sind uneinheitlich.

Während einige Autoren (C i m i n a t i , S o e r - g e l u. a.) das Frühaufstehen ablehnen und dafür eine zweckmäßige Übungstherapie im Bett hervorziehen, wird von anderen Autoren (N i e d n e r und J ä g e r u. a.) der günstige Einfluß des Frühaufstehens auf das Thromboemboliegeschehen am 3. bis 4. Tag post operationem besonders betont.

Blutungszwischenfälle nach Verabreichung von Antikoagulantien wurden nach S t a m m bei Heparinen (Dauer-Dosis 40 000 bis 45 000 IE) in 25 %, bei Cumarinen (Quick 15 %) in etwas über 1 % beobachtet und als harmlos bezeichnet.

Unter gewissen Bedingungen (bei traumatischen Gefäßschäden, bei degenerativen Gefäßschäden, bei Vasopathien und Koagulopathien) kann die Gefäß-resistenz schon bei minimalen therapeutischen Dosen versagen.

Andere Autoren (Ü b e l h a r d , S t r ä u -
l i n d u.a.) fanden bis zu 4,5 % der mit Sintrom
behandelten Patienten Blutungszwischenfälle.
Im Zeitraum von 1950 bis 1959 wurden an der
Universitäts-Frauenklinik Erlangen insgesamt
603 Patienten mit Antikoagulantien behandelt.
Dabei kam es bei 21 Frauen (3,5 %) zu Blutungs-
zwischenfällen, die eine Verabreichung von Vita-
min K₁, Protaminsulfat, Bluttransfusionen oder
eine Umstechung blutender Gefäße erforderten
(Abb. 13).

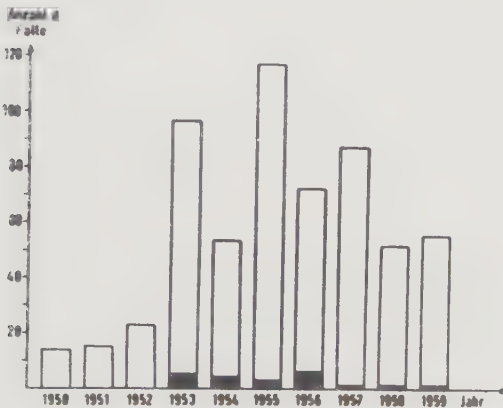


Abb. 13: Häufigkeit der Antikoagulantienappli-
kation und nachfolgender Blutungszwischenfälle
(schrafftiert) in den verschiedenen Jahren.

Die bei der Anwendung von Antikoagulationen vereinzelt auftretenden Blutungszwischenfälle sind trotz individueller Dosierung, laufender Gerinnungskontrollen und Beobachtung der bekannten Kontraindikationen wohl kaum ganz zu vermeiden. Dies rechtfertigt jedoch keineswegs einen Verzicht auf gerinnungshemmende Substanzen. Der Wert der Antikoagulantien in der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen wird heute mit wenigen Ausnahmen allgemein anerkannt.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Es wird über die thromboembolischen Komplikationen des gesamten, gynäkologischen Krankengutes der Universitäts-Frauenklinik Erlangen im Zeitraum von 1950 bis 1959 berichtet.

In dem genannten Zeitraum wurden insgesamt 20.984 Patienten stationär gynäkologisch behandelt. Davon trat bei 150 Kranken (0,71%) eine Thrombophlebitis, bei 59 Patienten (0,28%) eine Thrombose und bei 89 Kranken (0,42%) eine Embolie auf. Etwa die Hälfte aller Embolien verlief tödlich.

Nach Untersuchungen über die Häufigkeits- und Altersverteilung der verschiedenen thromboembolischen Komplikationen wurde über alle Todesfälle nach gynäkologischen Operationen unter besonderer Berücksichtigung der Emboliemortalität bei den verschiedenen Operationsarten berichtet. Dabei zeigte sich, daß die vaginalen im Vergleich zu den abdominalen Operationen mit einer relativ hohen Emboliemortalität belastet sind.

Weiter überprüften wir die Frage des zeitlichen Auftretens der thromboembolischen Komplikationen post operationem sowie in den verschiedenen Jahreszeiten. Thromboembolische Erkrankungen traten gehäuft am 3., vom 7. bis 10. und am 14. Tag post operationem auf.

Schliesslich wurde die Häufigkeit der durchgeführten Prophylaxe- und Therapiearten thromboembolischer Erkrankungen sowie die Relation zwischen Antikoagulantienapplikation und nachfolgend aufgetretenen Blutungszwischenfällen in den Jahren von 1950 bis 1959 geprüft.

Literaturverzeichnis

1. Arthus u. Pagé zit. n. J.E.Jorpes: in I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th.Koller und W.R.Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 23.
2. Aschoff, L. Virchows Arch. path. Anat. 130, 93 (1892).
3. Beller, F.K. I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th.Koller und W.R.Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 257.
4. Bickenbach, W. Zbl. Gynäk. 76, 1237 (1954).
5. Braun, W. Diss. Köln 1939.
6. Caithaml, W. Zbl. Chir. 79, 1822 (1954).
7. - Langenbecks Arch. klin. Chir. 280, 105 (1954).
8. Ciminati Ital. Chir. 791 (1953).
9. Deutsch, E. I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th.Koller u. W.R.Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 433.
10. Ducuing zit. n. K.Niedner u. G.Jäger, Zbl. Gynäk. 81, 1188 (1959).
11. Duguid, J.B. u. T.Astrup Connective Tissue, Thrombosis and Artherosclerosis, I.H.Page. Academic Press New York - London.
12. Eggeling, W. Münch.med.Wschr. 101, 1458 (1959).
13. Engelschalk, W. Die Medizinische 47, 2298 (1959).
14. Favre-Gilly, J., J.P.Thou- I. Intern. Tagung über Thrombose und vereez u. P.Croizet Embolie von Th.Koller und W.R.Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 309.
15. Fetzner, E. Med. Klin. 49, 1919 (1954).
16. Fischer, H. zit. n. W.Krenzer: I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th.Koller und W.R.Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 894.
17. Friedrich, H. I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller u. W.R.Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 315.
18. Hackethal, K.H. Z. Orthop. 86, 139 (1955).
19. - Klin. Wschr. 27, 315 (1949).
20. Halse, Th. Dtsch.med.Wschr. 77, 1634 (1952).
21. Hammersten, O. zit. n. J.E.Jorpes: I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th.Koller und W.R.Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 23.
22. Hartert, H. Dtsch. Z. klin. Med. 284 (1952).
23. - zit. n. K.Niedner u. G.Jäger: Zbl. Gynäk. 81, 1188 (1959).

24. Hauser, A. u. R. Tröster
I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 457.
25. Heinrich, H. G.
Dtsch. Gesundheitswes. 15, 76 (1960).
26. Held, E. u. F. E. König
Gynaecologia 76, 138 (1954).
27. -
Gynaecologia 76, 1238 (1954).
28. Hosemann, H.
Gynaecologia 76, 49 (1954).
29. Hunter, R. B. u. W. Walker
I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 199.
30. Jasinski, B.
I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 467.
31. Jorpes, J. E.
I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 23.
32. Jürgens, J.
Dtsch. med. Wschr. 84, 973 (1959).
33. Jürgens, J. u. F. K. Beller
Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Thieme Verlag Stuttgart 1959.
34. Kappis, H. U.
Diss. Erlangen 1937.
35. Keller, M.
Gynaecologia 140, 387 (1954).
36. Knake, H. J. u. E. Vilmar
Geburtsh. u. Frauenhvk. 14, 412 (1954).
37. Knüchel, F.
zit. n. Th. Naegeli u. P. Matis u. a.: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Friedrich Karl Schattauer Verlag Stuttgart 1955, Seite 222.
38. Koller, F.
I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 112.
39. Koller, Th.
Zbl. Gynäk. 76, 1239 (1954).
40. Köster, H. J.
Zbl. Gynäk. 79, 1008 (1957).
41. Kraus, A. P., S. Perlow u. K. Seger
J. Amer. Med. Ass. 139, 758 (1948).
42. Krenzer, W.
I. Intern. Tagung über Thrombosen und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 894.
43. Kresbach, E. u. S. Sailer
Wien. klin. Wschr. 67, 346 (1955).
44. Lauda, E.
Wien. med. Wschr. 103, 368 (1953).
45. Link, K. P.
zit. n. Matis, P. u. U. Knorr: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung von Naegeli, Th., P. Matis u. a. Friedrich Karl Schattauer Verlag Stuttgart 1955, Seite 116.
46. Lubarsch, O.
Jahreskurse Ärztl. Fortbildg. 7, 17 (1916).
47. Matis, P.
Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung von Naegeli, Th., P. Matis u. a. Friedrich Karl Schattauer Verlag Stuttgart 1955, Seite 1.

48. Matis, P. J. int. Chir. 12, 281 (1952).
49. Matis, P. u. U. Knorr Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung von Naegeli, Th. u. P. Matis u. a. Friedrich Karl Schattauer Verlag Stuttgart 1955, Seite 116.
50. Meixner, H. Wien. med. Wschr. 107, 905 (1957).
51. Morawitz, P. Beitr. Chem. Phys. Path. 5, 133 (1904).
52. - Erg. Physiol. 4, 307 (1905).
53. Morger, R. Praxis, Schweiz. Rdsch. 48, 1134 (1959).
54. Moser, H. Wien. med. Wschr. 71, 635 (1959).
55. Naegeli, Th. u. P. Matis Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Friedrich Karl Schattauer Verlag Stuttgart 1955.
56. Niedner, K. u. G. Jäger Arch. Gynäk. 191, 169 (1958).
57. - Zbl. Gynäk. 81, 1188 (1959).
58. Neuweiler, W. Zbl. Gynäk. 76, 1939 (1954).
59. Nordmann, O. Zbl. Gynäk. 54, 1900 (1927).
60. - Dtsch. med. Wschr. 52, 1939 (1927).
61. Peterson, K. - L. Zbl. Gynäk. 82, 17 (1960).
62. Quick, A. J. Amer. J. Clin. Path. 19, 1016 (1949).
63. Ribbert, H. Dtsch. med. Wschr. 38, 1577, 2270 (1912).
64. Sachs, H. Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung von Naegeli, Th. u. P. Matis u. a. Friedrich Karl Schattauer Verlag Stuttgart 1955, Seite 17.
65. Schlüter, F. u. A. Venturini Zbl. Chir. 78, 1265 (1953).
66. Schmid, H. H. Klin. Wschr. 3, 682 (1924).
67. Schmidt, A. Pflügers Arch. Physiol. 6, 513 (1872).
68. - Die Lehre von der fermentativen Gerinnungserscheinung, Dorpat 1876.
69. Schuhmacher zit. n. Zbl. Gynäk. 81, 1188 (1959).
70. Schulze, K. W. u. K. W. König Zbl. Gynäk. 77, 618 (1955).
71. Schwenzer, A. W. Geburtsh. u. Frauenhk. 19, 1061 (1959).
72. Sigg, K. I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel, 1954, Seite 656 u. 659.
73. Soergel, W. Zbl. Gynäk. 77, 561 (1955).
74. Stamm, H. Gynaecologia 146, 265 (1958).
75. - Thromb. Diath. Haem. 5, 6 (1958).
76. Stamm, H. u. F. Branger Gynaecologia 148, 1 (1959).
77. Strauss, H. L. Med. Welt 20, 113 (1951).
78. Strobel, E. Med. Klinik. 51, 178 (1956).

79. Tapfer, S. Zbl. Gynäk. 55, 769 (1933).
80. Tomaschek Geburtsh. u. Frauenhk. 11, 1177 (1951).
81. Übelharft, R. u. P. Sträuli Schweiz. med. Wschr. 88, 269 (1958).
82. Ungar, G. I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 421.
83. Velikay, L. Zbl. Gynäk. 77, 577 (1959).
84. Verstraete, M. u. J. Vandenbrouke I. Intern. Tagung über Thrombose und Embolie von Th. Koller und W. R. Merz. Schwabe Verlag Basel 1954, Seite 308.
85. Virchow, R. zit. n. D. Lorenz: Med. Welt 24, 1308 (1960).
86. Westberg zit. n. Niedner, K. u. G. Jäger: Zbl. Gynäk. 81, 1188 (1958).
87. Wetterdal, S. E. Zbl. Gynäk. 63, 173 (1941).
88. Wilbrandt, U. u. I. Wrage Arch. Gynäk. 187, 19 (1954).
89. Wille, P. Münch. med. Wschr. 102, 1195 (1960).
90. Wimhöfer, H. Zbl. Gynäk. 76, 1240 (1954).
91. Wolf, W. Zbl. Gynäk. 76, 1240 (1954).
92. Zollikofer, H. Praxis Schweiz. Rdsch. 48, 1134 (1959).

Herrn Privatdozent Dr. med. E. S t r o b e l
danke ich für die Überlassung des Themas, die
Erstattung des Referates und seine stete Hilfs-
bereitschaft.

Herrn Professor Dr. med. R. D y r o f f bin
ich für die Übernahme des Korreferates zu Dank
verbunden.

Lebenslauf

Am 13. VII. 1936 wurde ich, Heinz Horst Ulrich Jungholt, in Versmold/Westf. als Sohn des Zahnarztes Dr. Heinz Jungholt und seiner Ehefrau Mia, geb. Meyer, geboren.

Vom Herbst 1942 bis Frühjahr 1947 besuchte ich die dortige Volksschule und trat dann ebenda in das neusprachliche Gymnasium ein. 1951 wechselte ich auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Laurentianum in Warendorf/Ems über und legte dort 1956 meine Reifeprüfung ab.

Vom Sommersemester 1956 an studierte ich in Erlangen Medizin und Zahnmedizin. 1958 bestand ich nach dem fünften Semester beide Physika und legte im Frühjahr 1961 nach fünf weiteren Studienhalbjahren (davon das SS 1959 an der F.U. Berlin) das zahnmedizinische Staatsexamen ab. Anschließend promovierte ich zum Dr.med.dent. Im Herbst 1961 unterzog ich mich nach Ablauf des sechsten klinischen Pflichtsemesters der ärztlichen Prüfung mit Erfolg.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÖLLER ERLANGEN